Ueber neue Derivate des 6-Methoxychinolins und der Chininsäure

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

philosophischen Fakultät an der Universität Rostock

vorgelegt von

Dr. med. Adolf Kessler

Hamburg

Rostock
Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei
1928

Referent: Professor Dr. Stoermer.

Einleitung.

Die Aufklärung der pharmakologischen Wirkung der Chinaalkaloide in ihrer Beziehung zur chemischen Konstitution läßt sich bei Körpern von so komplizierter Zusammensetzung erst dann völlig herbeiführen, wenn eine möglichst große Zahl chemisch verwandter Substanzen einer sorgfältigen pharmakologischen Analyse unterworfen wird. Dazu laden besonders solche Derivate des Chinolins ein, deren Konstitution Beziehungen zu den Chinaalkaloiden aufweist und deren chemischer Charakter eine verwandte pharmakologische Wirkung vermuten läßt. In der vorliegenden Arbeit wurden als Ausgangsmaterialien das 6-Methoxychinolin und die Chininsäure benutzt, um einige bisher unbekannte Derivate dieser Substanzen synthetisch darzustellen.

Das 6-Methoxychinolin ist nach der Skraup'schen Synthese aus p-Anisidin leicht zugänglich. Die bisherige Darstellungsweise befriedigte jedoch in ihrem Verlaufe und ihrer Ausbeute nicht, so daß versucht wurde, eine verbesserte Methode auszuarbeiten. Bei der Darstellung neuer Abkömmlinge leitete außer den erwähnten pharmakologischen Gesichtspunkten der Gedanke, einen Vergleich mit den von Costard (1) hergestellten analogen Derivaten der Chininsäure durchzuführen. Die 5-Aminochininsäure hatte nämlich beim

Diazotieren ein Diazoanhydrid entstehen lassen, das sich durch sein besonderartiges chemisches Verhalten auszeichnete. Ein entsprechendes Verhalten hatten Giemsa und Halberkann auch beim Amino-Hydrochinin beobachtet, doch ließen sich hier die weiteren Umsetzungen des Diazoanhydrides nicht so vollständig aufklären, wie es später Costard bei der einfacher gebauten Aminochininsäure gelang. Für die Frage nach der Ursache des merkwürdigen Verhaltens der genannten Aminokörper mußte es von besonderem Interesse sein, die analogen Umsetzungen des 5-Aminomethoxychinolins zu untersuchen.

Für die Herstellung neuer Derivate der Chininsäure erwies sich als besonders günstig die Verbesserung der Darstellungsmethode der Chininsäure durch Costard (1). Dadurch lassen sich verhältnismäßig schnell große Mengen von Chininsäure aus Chinin gewinnen mit einer Ausbeute, die gegenüber dem ursprünglichen Verfahren von Miller und Rohde bzw. Rohde und Antonaz erheblich heraufgesetzt ist. Auf diese Weise ist zurzeit die Chininsäure am bequemsten zugänglich; denn die synthetische Methode von Kaufmann und Peyer (3) ist, wie eigene Versuche zeigten, erheblich umständlicher und liefert wenig befriedigende Ausbeuten. Für die synthetischen Versuche wurde das Chininsäurechlorid nach Karrer (4) gewonnen; dieser Autor hatte allerdings nur das Chlorhydrat gewonnen, das für die eigenen Versuche zuerst von Salzsäure befreit werden mußte. Die synthetischen Versuche zielten auf das Anilid, das Piperidid der Säure sowie auf den

entsprechenden Aldehyd ab. Außerdem wurde versucht, durch Einwirkung von Blausäure zu dem Nitril der 6-Methoxychinolyl-4-glyoxylsäure zu gelangen, um dann daraus die genannte Ketosäure zu gewinnen. Dieser bisher unbekannten Verbindung hatte Nierenstein (5) den Namen Hämochininsäure gegeben, da er vermutete, daß sie im Harne nach Chininmedikation aufträte, und daß ihr hämolytische Eigenschaften zukämen.

Die letztgenannten Versuche stießen auf erhebliche Schwierigkeiten und führten nicht immer zu dem gesteckten Ziele, weil das Chininsäurechlorid sich selbst einfachen Umsetzungen schwer zugänglich zeigte, die sonst gerade bei aromatischen Säurechloriden spielend leicht einzutreten pflegen.

Allgemeiner Teil.

Für die Darstellung des Methoxychinolins existierte bisher nur das von Skraup (6) angegebene Verfahren. Die Kondensation des p-Anisidins mit Glycerin geschieht in der üblichen Weise mit Hilfe von konzentrierter Schwefelsäure unter Benutzung von p-Nitroanisol als Oxydationsmittel. Bei Befolgung der Skraup'schen Vorschrift, jedoch Benutzung des Nitrobenzols als Oxydationsmittel trat eine starke Verharzung des Reaktionsproduktes ein, und es ergaben sich wenig befriedigende Ausbeuten. Dies führte dazu, es mit der von Knueppel (7) als Oxydationsmittel empfohlenen Arsensäure zu versuchen. In der Tat verlief die Reaktion in dieser Weise viel glatter, wobei es freilich nötig war, zur guten Ausnutzung des angewandten Anisidins viel länger zu erhitzen, als es von Knueppel für die von ihm dargestellten Chinolinderivate vorgeschrieben ist. Um das entstandene Methoxychinolin von geringen Beimengungen und unverändertem Anisidin zu befreien, führt Skraup in das Bisulfat über, das in Alkohol sehr wenig löslich ist, während die entsprechende Verbindung des Anisidins sich leichter darin löst. Dieses Verfahren erwies sich jedoch als sehr unvollkommen; denn auch nach sehr gründlichem Auswaschen mit absolutem Alkohol gab der Rückstand

immer noch eine kräftig positive Anisidinreaktion mit Eisenchlorid. Wesentlich besser gelingt die Trennung nach folgender Methode. Das ausgeätherte Methoxychinolin wird nach dem Verdampfen des Aethers direkt der Vakuumdestillation unterworfen. Dabei lassen sich zwei deutlich unterschiedene Fraktionen gewinnen, von denen die zweite aus reinem, anisidinfreiem Methoxychinolin besteht. Der Vorlauf wird in starker Salzsäure gelöst und mit Natriumnitrit-Lösung in der Kälte versetzt, bis Jodkalistärkepapier sofort gebläut wird. Dann wird einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, um das diazotierte Anisidin in das Phenol überzuführen. Nach dem Abkühlen wird mit Natronlauge schwach übersättigt und das Methoxychinolin frei von Anisidin mit Aether ausgeschüttelt. Durch erneute Vakuumdestillation läßt sich so eine weitere Menge völlig reinen Methoxychinolins gewinnen. Zur Charakterisierung eignet sich sehr gut das Pikrolonat, das in quantitativer Ausbeute erhalten wird, wenn man die Lösung des Methoxychinolins in Aether-Alkohol mit einer warmen alkoholischen Lösung der Pikrolonsäure versetzt.

Die Ueberführung des Methoxychinolins in das 5-Nitroderivat haben Decker und Rumine (8) zuerst durchgeführt. Sie ließen direkt konzentrierte Salpetersäure auf die Base einwirken, wobei jedoch besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig waren. Einfacher läßt sich die Nitrierung durchführen, wenn man das Methoxychinolin in reichlich konzentrierter Schwefelsäure löst und die berechnete Menge feinpulverisierten Kaliumnitrats unter Turbinieren allmählich einträgt. Man

läßt noch einige Zeit im Eisschrank stehen, gießt dann in reichlich Eiswasser und übersättigt schwach mit Lauge. Das Nitroprodukt fällt dann aus und wird mit Aether ausgeschüttelt. Beim Verdampfen der getrockneten ätherischen Lösung fällt die Verbindung in reiner Form aus.

Die Reduktion des Nitromethoxychinolins zur entsprechenden Aminoverbindung wurde zunächst mit Zinn und Salzsäure versucht unter Anwendung solcher Mengen von Zinn, daß das Entstehen der Stanni-Stufe nicht zu befürchten war. Die Reduktion gelang zwar ohne Schwierigkeiten, aber die weitere Verarbeitung wurde erschwert durch die Bildung eines Zinnchlorür-Doppelsalzes, aus dem sich die Aminoverbindung durch Schwefelwasserstoff in Freiheit setzen ließ. Viel bequemer führte zum Ziel die Reduktion mittels Eisenpulver und wenig Salzsäure nach Art des technisch sehr vielfach gehandhabten Verfahrens. Die Aminoverbindung ließ sich aus dem alkalisierten Reaktionsgemisch mit heißem Wasser ausziehen, und fiel dann in der Kälte schon in ziemlich reinem Zustande aus. Dem gegenüber bot die Reduktion mit Natriumhydrosulfit keine Vorteile; die Ausbeute an Aminoprodukt war sogar schlechter als nach der Eisen-Methode.

Das Acetyl-Derivat des Aminomethoxychinolins, dessen Darstellung besonders vom pharmakologischen Standpunkte aus interessierte, ließ sich leicht aus der Aminoverbindung erhalten durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid unter Rückfluß. Das Acetylprodukt fällt

in ziemlich reiner Form aus, wenn man das Reaktionsgemisch in Eiswasser gießt.

Bei der Diazotierung des Aminomethoxychinolins wurde von vornherein besonderes Augenmerk darauf gelenkt, ob die Umsetzung in ähnlicher Weise vor sich ginge wie bei der Amino-Chininsäure. Bei dieser hatte Costard (1) gefunden, daß sehr bald nach der Diazotierung ein Niederschlag entsteht, der allmählich reichlicher wird, bis die verarbeitete Aminochininsäure vollständig als Diazoanhydrid ausgefallen ist. Bei dieser Umsetzung, die in der Hitze rascher verläuft, bildet sich das Anhydrid der 5-Diazoxanthochinsäure. Damit dieses Anhydrid entstehen kann, muß also vorher die 6-Methoxy-Gruppe unter Freiwerden von Methylalkohol abgespalten werden. Es war also von großem Interesse zu sehen, ob beim Aminomethoxychinolin ein ähnlicher Vorgang eintreten würde. Ueberraschenderweise bildet sich beim Aminomethoxychinolin ein solches Diazoanhydrid nicht, sondern die Diazoverbindung zeigt die normalen Reaktionen unter völliger Erhaltung der Methoxy-Gruppe.

Erwärmt man die diazotierte Lösung gelinde auf dem Wasserbade, so tritt Stickstoffentwicklung ein, und es bildet sich das entsprechende Phenol. Beim Alkalisieren der verkochten Diazolösung fällt das 5-Oxy-6-methoxychinolin in dunklen Flocken aus. Durch Einwirkung von Anissäurechlorid auf die alkalische Lösung des erhaltenen Phenols nach Schotten-Baumann entsteht der Anissäureester.

Auch das 5-Chlormethoxychinolin läßt sich aus der diazotierten Lösung der Aminoverbindung auf die übliche Art erhalten. Beim Versetzen mit Kupferpulver nach Gattermann tritt sofort lebhafte Stickstoffentwicklung ein, die nach kurzer Zeit beendet ist. Dem mit Lauge schwach übersättigten Reaktionsgemisch läßt sich die Chlorverbindung mit Aether entziehen. Beim Verdampfen des Aethers scheidet sich die Verbindung in hellgelben Nadeln aus.

Die überraschende Tatsache, daß sich aus dem Aminomethoxychinolin kein Diazoanhydrid erhalten läßt, legt den Schluß nahe, daß eine Substitution in 4-Stellung zum Zustandekommen dieser auffallenden Reaktion erforderlich ist. Daß saure Gruppen diese Reaktion begünstigen, wäre vielleicht zu vermuten, weil Benda (9) beim Diazotieren der 4-amino-3-methoxy-2- resp. 4-nitrophenylarsinsäure ebenfalls die leichte Bildung eines Diazoanhydrids beobachtete. Immerhin bliebe dann die gleiche Erscheinung beim Aminohydrochinin ohne Erklärung. Jedenfalls gibt das Verhalten des Aminomethoxychinolins einen wertvollen Beitrag für die weitere Untersuchung der Frage nach den Ursachen und Bedingungen solcher Alkylabspaltungen bei Diazo-Verbindungen.

Das salzsaure Chininsäurechlorid läßt sich leicht nach der Vorschrift von Karrer (4) darstellen. Der Verlauf der Reaktion und die Ausbeute werden allerdings sehr befördert, wenn man von möglichst reiner Chininsäure ausgeht. In diesem Falle geht die Chinin-

säure in der angegebenen Menge Thionylchlorid rasch und vollständig in Lösung, so daß die Umsetzung vollständig stattfindet.

Zur Befreiung des Chininsäurechlorids von der Salzsäure wurde der gleiche Weg gewählt, den Karrer (4) einschlug, um das Cinchoninsäurechlorid frei von Salzsäure zu erhalten. Das salzsaure Salz wird zu diesem Zwecke im Vacuumexsikkator über Aetzkali aufbewahrt. Dieses Verfahren ist allerdings recht langwierig. Noch nach 8 Tagen enthielt das Säurechlorid erhebliche Mengen Salzsäure und die Befreiung davon ging erst dann rascher und vollständiger vor sich, als das Kaliumhydroxyd nicht wie üblich in Stücken, sondern fein gepulvert in Anwendung kam.

Die Darstellung der in Aussicht genommenen substituierten Säureamide bereitete ungewöhnliche, ganz überraschende Schwierigkeiten. Zunächst wurde so verfahren, daß in Benzol, in welchem sich Chininsäurechlorid in geringem Maße löst, die Umsetzung mit überschüssiger Base durch längeres Kochen unter Rückfluß versucht wurde. So wurde z. B. Chininsäurechlorid einmal mit der dreifach molaren und dann mit der sechsfach molaren Menge Anilin auf die angegebene Weise behandelt. Der nach dem Erkalten verbleibende Rückstand erwies sich jedoch nach dem Umkristallisieren aus sehr verdünnter Salzsäure als reine Chininsäure. Ebenso schlugen entsprechende Versuche mit Piperidin fehl.

Die eben beschriebene Modifikation war gewählt worden, weil in dieser Form die gute Ausnutzung des

Säurechlorids am besten gewährleistet ist. Da jedoch das gewünschte Ziel nicht erreicht wurde, mußte ein anderer Weg versucht werden. Als altbewährt gerade für aromatische Säuren empfahl sich die Ausführung nach Schotten-Baumann. Sie wurde mit Piperidin versucht, da dieses mit Wasser mischbar ist und deshalb besonders günstige Bedingungen angenommen werden konnten. Ueberraschenderweise trat auch diesmal die Kuppelung nicht ein; denn aus dem angesäuerten Reaktionsgemisch fiel Chininsäure aus, die sich durch Verhalten und Schmelzpunkt identifizieren ließ.

Angesichts dieser Fehlschläge mußte als letzter Ausweg eine Methode angewandt werden, bei der einerseits eine besonders intensive Einwirkung der Reaktionskomponenten aufeinander stattfinden mußte, andererseits aber eine direkte Verseifung des Chininsäurechlorids unmöglich war. Es wurde so verfahren, daß Chininsäurechlorid einem großen Ueberschusse der siedenden Base längere Zeit ausgesetzt wurde. Beim Anilin entstand so in guter Ausbeute ein Reaktionsprodukt, das mit Mineralsäure eine intensiv rote Farbe gab. Diese Färbung ließ sich bei der Reinigung weitgehend entfernen und das Chininsäureanilid wurde so gewonnen und durch die Analyse identifiziert.

Der Aldehyd der Chininsäure ist noch nicht dargestellt worden. Es lag deshalb der Versuch nahe, vom Chininsäurechlorid aus zu dieser Verbindung zu gelangen. Als aussichtsreichster Weg bot sich die katalytische Hydrierung in der Modifikation von Rosen-

mund (10). Dabei wird eine partielle Vergiftung des Palladiumkatalysators durch Zusatz von geschwefeltem Chinolin herbeigeführt und so die Hydrierung über die Aldehydstufe hinaus fast vollständig verhindert. Eine Reihe schwer zugänglicher Aldehyde ist nach diesem Verfahren gewonnen worden. Der Versuch mit Chininsäurechlorid wurde nach der gegebenen Vorschrift angesetzt. Wegen der geringen Löslichkeit des Chininsäurechlorids in heißem Benzol verstopfte sich das Einleitungsrohr für den Wasserstoff wiederholt, so daß bei normalem Reaktionsverlaufe eine mäßig verringerte Ausbeute zu erwarten war. Beim Aufarbeiten wurde jedoch keine Spur des gesuchten Aldehyds gefunden. In die Bisulfitlösung, mit der das Reaktionsgemisch lange und kräftig geschüttelt wurde, ging ein fluoreszierendes Produkt über, das demzufolge als Derivat des Methoxychinolins anzusprechen war. Bei der Aufarbeitung wurde eine kleine Menge Chininsäure gewonnen, die also durch Verseifung aus unverändertem Chininsäurechlorid bei der Berührung mit der wässerigen Bisulfitlösung entstanden war.

Säurechloride lassen sich nach Claisen (11) durch Einwirkung von wasserfreier Blausäure in die entsprechenden Cyanide umwandeln; dabei wird Pyridin als salzsäure-abspaltendes Mittel benutzt. Da das Chininsäurechlorid sich in dem als Verdünnungsmittel vorgeschriebenen Aether nicht löst, wurde Pyridin als Reaktionsmedium benutzt, von dem anzunehmen war, daß es keine Störungen des Reaktionsverlaufes herbeiführen würde, weil es ohnehin nach der Vorschrift in starkem

Ueberschusse zugesetzt werden mußte. Ein in dieser Weise durchgeführter Versuch lieferte ein stark verharztes Reaktionsgemisch, aus dem keine einheitlichen Substanzen zu gewinnen waren.

Experimenteller Teil.

Verbesserte Darstellung von p-Methoxychinolin.

125 g p-Anisidin (aus technischem Produkt durch Destillation gereinigt), 152 g Arsensäure, 310 g Glycerin und 290 g konzentrierte Schwefelsäure werden auf dem Siedebleche unter Rückfluß erhitzt. Die Flüssigkeit gerät nach einiger Zeit ins Sieden, und das Aufsteigen schwer kondensierbarer weißer Nebel im Kühler zeigt offenbar den Eintritt der Reaktion an. Von Zeit zu Zeit wurde eine kleine Probe entnommen und nach Verdünnen mit Wasser durch Eisenchlorid auf Anisidin geprüft. Nach 9stündigem Sieden war die Reaktion ziemlich schwach geworden und der Prozeß wurde unterbrochen. Man verdünnt nach dem Abkühlen mit Wasser etwa auf das vierfache Volumen. Die weitere Verarbeitung geschieht am besten in mehreren Portionen, da nach dem Uebersättigen mit Natronlauge rasch Verharzung eintritt. Die einzelnen Portionen werden mit starker Natronlauge schwach übersättigt und viermal mit reichlich Aether ausgeschüttelt. Die aetherischen Auszüge werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, und der Aether abdestilliert. Es bleibt das rohe Methoxychinolin zurück in einer Menge von etwa 85 g. Das Produkt wird nun direkt der Vacuumdestilla-

tion unterworfen. Nach einem geringen Vorlauf geht die erste Portion bei 120—130° unter einem Druck von 40 mm über. Dann schnellt das Thermometer plötzlich in die Höhe und bei der konstanten Temperatur von 168° (bei 38 mm) geht die Hauptmenge als schwachgelb gefärbtes Oel über. Diese zweite Fraktion erweist sich als völlig reines Methoxychinolin. Der bei niederer Temperatur übergegangene Anteil enthält noch unverändertes Anisidin. Man löst in etwa 200 ccm verdünnter Schwefelsäure und diazotiert in der Kälte mit Natriumnitratlösung bis zur sofortigen Bläuung von Jodkalistärkepapier. Dann wird einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, um aus dem diazotierten Anisidin den Stickstoff abzuspalten. Nach dem Uebersättigen mit Natronlauge befindet sich das verkochte Diazoprodukt als Phenolat in der Lösung und beim Ausschütteln mit Aether geht nur das Methoxychinolin in diesen über. Der Aether wird getrocknet, verdampft, und das zurückbleibende Methoxychinolin der Vacuumdestillation unterworfen. Man erhält so eine zweite Menge völlig reinen Produktes. Im ganzen beträgt die Ausbeute 75 g reines Methoxychinolin, entsprechend 66 % der Theorie.

Methoxychinolin-Pikrolonat: $C_{10}H_9ON \cdot C_{10}H_8O_5N_4$.(1)

1,6 g Methoxychinolin werden in reichlich Aether-Alkohol gelöst und eine heiße Lösung von 2,7 g Pikrolonsäure in 100 ccm Alkohol zugesetzt. Das Additionsprodukt fällt sofort in Büscheln feiner gelber Nädelchen

aus, welche die Flüssigkeit vollständig erfüllen. Es wird abgesaugt, einige Male mit Alkohol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute: 4,2 g.

0,1936 g Substanz: 28,30 ccm N, 753 mm, 22°
ber.: 16,55 % N
gef.: 16,76 % N

5-Nitro-6-methoxychinolin.

16 g Methoxychinolin ($^1/_{10}$ Mol.) werden vorsichtig in 80 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Zu der eisgekühlten Lösung wird 10 g feingepulvertes Kaliumnitrat allmählich unter Turbinieren oder kräftigem Rühren gegeben. Wenn das Nitrat völlig eingetragen ist, läßt man noch 2 Stunden im Eisschrank stehen. Die schwefelsaure Lösung der Nitroverbindung wird dann in viel Eiswasser gegossen und Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion zugesetzt. Man schüttelt mehrfach mit Aether aus, trocknet die aetherische Lösung mit Natriumsulfat und engt auf dem Wasserbade ein. Das Nitromethoxychinolin fällt in zarten hellgelben Nadeln aus. Die Ausbeute ist gut.

5-Amino-6-methoxychinolin. (2)

Reduktion des Nitromethoxychinolins mit Zinn und Salzsäure. 10,2 g Nitromethoxychinolin ($^1/_{20}$ Mol.) werden in reichlich starker Salzsäure gelöst und in der Hitze allmählich 20 g Zinn in

Spänen zugesetzt. Man läßt noch einige Zeit über kleiner Flamme stehen und kühlt, dann das Reaktionsgemisch ab. Das rot gefärbte Filtrat läßt beim Uebersättigen mit Natronlauge einen dichten gelblich-weißen Niederschlag fallen, der sich bei näherer Prüfung als Zinndoppelsalz nachweist. Es wird stark alkalisch gemacht, um überschüssiges Zinn sicher in Lösung zu bringen und nach dem Abfiltrieren der Rückstand in Salzsäure gelöst. Man fällt das Zinn mit Schwefelwasserstoff, filtriert vom ausgeschiedenen Schwefelzinn ab und kocht den gelösten Schwefelwasserstoff fort. Man übersättigt schwach mit Lauge und engt auf dem Wasserbade ein. Nach dem Erkalten fällt das Aminoprodukt als gelbgrünliches kristallinisches Pulver aus, das sich durch Umkristallisieren aus Wasser in analysenreiner Form gewinnen läßt. Ausbeute wenig befriedigend.

Reduktion mit Natriumhydrosulfit. 10,2 g Nitromethoxychinolin werden in reichlich 96%igem Alkohol gelöst und portionsweise unter kräftigem Rühren eine wässerige Lösung von 32 g Natriumhydrosulfit ($^3/_{20}$ Mol) zugegossen. Es scheidet sich ein weißer Niederschlag ab, die überstehende Flüssigkeit ist rot; nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt und mit verdünntem Alkohol nachgewaschen. Der Rückstand erweist sich als anorganisches Salz. Die Lösung wird auf dem Wasserbade bis zur völligen Verjagung des Alkohols erhitzt und nach dem Abkühlen mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Es wird weiter eingeengt, bis sich Kristalle abscheiden. Man läßt im Eisschrank abkühlen, filtriert das auskristallisierte Amino-

produkt ab und trocknet bei 100°. Es werden so 3,2 g eines nicht sehr reinen Produktes erhalten.

Reduktion mit Eisen und wenig Salzsäure. Die mehrfach auf diese Art durchgeführte Reduktion erwies sich schließlich in folgender Ausführungsform am günstigsten. 35 g Eisenpulver werden mit Wasser zu einem dünnen Brei angerührt. Dazu fügt man 5 ccm konzentrierte Salzsäure und erhitzt das ganze in einem Kolben auf dem Drahtnetz bis zum Sieden. Dann wird portionsweise die Nitroverbindung eingetragen (im ganzen 20,4 g). Das Gemisch wird auf dem Wasserbade weitgehend eingeengt und dann Lauge zugesetzt bis zur schwach alkalischen Reaktion. Man schüttelt mehrmals mit reichlich Aether aus, wobei das Aminoprodukt mit gelber Farbe und kräftig grüner Fluoreszenz in den Aether übergeht. Die vereinigten Aetherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt. Dann gibt man etwas Tierkohle dazu, erwärmt einige Zeit auf dem Wasserbade, filtriert und verjagt den Aether vollständig. Das Aminomethoxychinolin bleibt in gelbgrünen Nadeln zurück. Durch Umkristallisieren aus Wasser läßt sich die Substanz analysenrein erhalten. Der Schmelzpunkt beträgt 152°. In Mineralsäuren löst sich die Verbindung mit roter Farbe. Diese Lösungen fluoreszieren nicht.

0,1661 g Substanz: 23,05 ccm N, 762 mm, 21°
ber.: 16,09 % N
gef.: 16,51 % N

5-oxy-6-methoxychinolin. (3)

3,5 g Aminomethoxychinolin ($^1/_{50}$ Mol) werden in 25 ccm 20 %iger Schwefelsäure gelöst, auf 0° abgekühlt und unter Eiskühlung und Umrühren die berechnete Menge (1,4 g) Natriumnitrit zugegeben. Die Diazotierung wurde außerdem mit Jodkalistärkepapier kontrolliert. Wegen der vermuteten Bildung eines Diazoanhydrides wurde rasch durch ein Filter gesaugt und die Lösung einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Als keine Veränderung eintrat, wurde die rotgefärbte Lösung auf dem Wasserbade erhitzt. Nach kurzer Zeit war die Entwicklung von Stickstoff zu bemerken, der in feinen Bläschen aufstieg. Die völlige Abspaltung des Stickstoffes ist erst nach etwa 4 Stunden beendet. Auf Zusatz von Lauge entstand ein dunkler Niederschlag, von dem abgenutscht wurde. Das Filtrat wurde mit Salzsäure angesäuert und mit konzentrierter Natriumacetatlösung versetzt, bis Kongopapier nicht mehr gebläut wurde. Die Hauptmenge des Phenols fiel dann aus in Form eines dunkelvioletten amorphen Pulvers. Es wurde abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet.

Die Substanz kennzeichnete sich als Phenol durch Löslichkeit in Lauge, aus der es sich durch Kohlensäure wieder ausfällen ließ. Da sich kein geeignetes Lösungsmittel zum Umkristallisieren finden ließ, wurde die Reinigung durch Umfällen versucht, in der Art, daß in Lauge gelöst und mit Essigsäure schwach angesäuert wurde. Das Phenol fiel in

sehr fein verteilter Form aus und filtrierte äußerst schwierig. Die Analyse zeigte, daß noch kein reines Produkt vorlag (gef.: 7,15 % N; ber.: 8,00 % N). Es wurde deshalb versucht, gleich bei der Darstellung ein analysenreines Produkt zu erhalten und deshalb sorgfältig gereinigtes Aminomethoxychinolin als Ausgangsmaterial benutzt. Nach vollzogener Verkochung wurde die saure Lösung in reichlich kaltes Wasser gegossen, wobei sich das Phenol sofort in feinen Flocken niederschlug. Es wurde abgesaugt und solange mit Wasser ausgewaschen, bis Bariumchlorid keine Schwefelsäurereaktion mehr gab.

Nach dem Trocknen bei 100° stellt sich das 5-Oxy-6-methoxychinolin als ein dunkelviolettes Pulver dar, das sich leicht in Laugen, außerdem in starken Mineralsäuren, dagegen nicht in Wasser löst. Die Substanz verkohlt bei Glühhitze, ohne vorher zu schmelzen.

0,1222 g Substanz: 8,35 ccm N, 733 mm, 22°
ber.: 8,00 % N
gef.: 8,04 % N

5-Chlor-6-methoxychinolin. (4)

3,5 g Aminomethoxychinolin ($^1/_{50}$ Mol) werden in 100 ccm verdünnter Salzsäure (1+1) gelöst und bei 0° in derselben Weise, wie bei der Darstellung des Phenols beschrieben, diazotiert. Dann wird in kleinen Portionen 2 g Kupferpulver (nach Gattermann) unter Umrühren hinzugegeben. Es setzt sofort stürmische

Stickstoffentwicklung ein, die nach kurzer Zeit beendet ist. Dann wird noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbade gelinde erwärmt, mit Wasser verdünnt, Lauge bis zur schwach alkalischen Reaktion zugesetzt und mehrfach mit Aether ausgeschüttelt. Aus der getrockneten ätherischen Lösung scheidet sich die Chlorverbindung beim Einengen in gelbgefärbten Kristallen aus. Zur Reinigung wird in viel heißem Wasser gelöst, mit Tierkohle aufgekocht, filtriert und erkalten lassen. Das reine Chlormethoxychinolin scheidet sich beim Abkühlen als fast weiße mikroskopische Nädelchen ab. Schmelzpunkt 96 °.

0,07 097 g Substanz: 0,0519 g AgCl
ber.: 18,32 % Cl
gef.: 18,09 % Cl

Acetylierung des 5-Amino-6-methoxychinolins. (5)

3,5 g Aminomethoxychinolin wurden mit 20 g Essigsäureanhydrid in einem Kolben mit Steigrohr erhitzt. Die Aminoverbindung geht rasch in Lösung; diese nimmt dabei eine rote Farbe an. Im ganzen wurde ½ Stunde gekocht, abkühlen gelassen und das Reaktionsgemisch in viel Eiswasser gegossen. Es sammeln sich fast weiße Körnchen am Boden des Gefäßes. Nach dem Absaugen und Auswaschen mit Wasser wurde aus sehr viel Wasser umkristallisiert. Beim Erkalten scheidet sich das Produkt in feinen, seidenglänzenden Nadeln von bläulichgrünem Glanze aus. Da sich die Sub-

stanz beim Erhitzen rasch verfärbt, wurde im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Der Schmelzpunkt beträgt 112°.

Es wurden 2 Stickstoffbestimmungen von der so gewonnenen Substanz ausgeführt; da diese zu hohe Werte lieferten, noch eine dritte nach nochmaliger Umkristallisation.

1) 0,1777 g Substanz: 21,10 ccm N, 752 mm, 21°
ber.: 12,97 % N
gef.: 13,64 % N
2) 0,1587 g Substanz: 18,77 ccm N, 758 mm, 21°
gef.: 13,69 % N
3) 0,1819 g Substanz: 21,48 ccm N, 766 mm, 22°
gef.: 13,77 % N

Die erheblich zu hohen Stickstoffwerte ließen sich wegen Mangel an Substanz bisher noch nicht aufklären. Die Unstimmigkeit ist um so überraschender, als nach Costard (1) die Acetylierung nach der gleichen Methode bei der 5-Aminochininsäure glatt verläuft; daß sich hier gleichzeitig ein Anhydrid bildet, ist eine Nebenreaktion, die sich durch die Anwesenheit der Carboxylgruppe in Peri-Stellung zur Aminogruppe ohne weiteres erklärt.

Darstellung von salzsäurefreiem Chininsäurechlorid aus dem Chlorhydrat. (6)

Das nach Karrer aus Chininsäure durch Kochen mit Thionylchlorid unter Rückfluß dargestellte Chininsäurechlorid-Chlorhydrat gibt ziemlich leicht Salzsäure

ab. Ein nach der Darstellung einen Tag lang über Schwefelsäure aufbewahrtes Präparat zeigte einen Chlorgehalt von 23,7 % (theoretischer Wert für das Chlorhydrat: 27,5 % Cl). Dagegen gelingt es nur schwierig, die Salzsäure völlig abzuspalten. Eine Probe, die 4 Tage lang über zerkleinertem Kaliumhydroxyd im Vakuum aufbewahrt worden war, zeigte noch einen Chlorgehalt von 18,2 % (theoretischer Wert für das reine Chlorid 16,00 % Cl).

Nachdem die Substanz noch einige weitere Tage über möglichst fein pulverisiertem Aetzkali im Vakuum gestanden hatte, ergab die Analyse:

0,2043 g Substanz verbrauchten: 9,94 ccm 0,1 n Silbernitrat
gef.: 17,2 % Cl

Die Bestimmungen wurden so durchgeführt, daß die abgewogene Menge Substanz in starker Salpetersäure unter gelindem Erwärmen gelöst und dann die in Lösung gegangene Salzsäure mit $^1/_{10}$ n-Silbernitrat titriert wurde.

Versuche zur Darstellung substituierter Amide der Chininsäure.

Chininsäurechlorid und Piperidin in Benzol. 4,5 g Chininsäurechlorid ($^1/_{50}$ Mol) wurden eingetragen in eine Lösung von 3,4 g Piperidin ($^2/_{50}$ Mol) in 100 ccm trockenem Benzol. Es wurde eine Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und der feste Rückstand aus Wasser, dem wenig Salzsäure zugesetzt war, umkristallisiert. Die

erhaltene Substanz erwies sich nach Eigenschaften und Schmelzpunkt (280°) als Chininsäure.

Chininsäurechlorid und Anilin in Benzol. 5,2 g salzsaures Chininsäurechlorid ($^1/_{50}$ Mol) wurden eingetragen in eine Lösung von 5,6 g Anilin ($^3/_{50}$ Mol) in 100 g Benzol. Es wurde eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Die weitere Verarbeitung wurde in derselben Weise vorgenommen, wie oben beim Piperidin beschrieben. Auch hier erwies sich das erhaltene Produkt als Chininsäure. Die Wiederholung des Versuches mit der doppelten Menge Chininsäurechlorid, jedoch der vierfachen Menge Anilin, ergab das gleiche Resultat.

Einwirkung von Chininsäurechlorid auf Piperidin nach Schotten-Baumann. In 20 ccm 5%iger Natronlauge wurden 1,7 g Piperidin ($^1/_{50}$ Mol) gelöst. Unter Umrühren wurden in kleinen Portionen 4,5 g Chininsäurechlorid ($^1/_{50}$ Mol) in die eisgekühlte Flüssigkeit eingetragen. Das Chininsäurechlorid ging dabei unter Zischen in Lösung. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wurde mit Wasser verdünnt und vorsichtig mit Salzsäure schwach angesäuert. Es fiel ein voluminöser Niederschlag aus, der sich nach Auswaschen und Trocknen als Chininsäure identifizieren ließ.

Chininsäureanilid. (7)

5 g Chininsäurechlorid wurden mit 25 ccm Anilin unter Rückfluß erhitzt. Das Säurechlorid geht bald

in Lösung, wobei das Anilin sich gelb färbt. Nach 10—15 Minuten langem Sieden schlägt die Farbe ziemlich plötzlich in bordeauxrot um. Nach einstündigem Sieden wurde erkalten gelassen. Die Flüssigkeit erstarrt zu einer dunkelroten Paste, in der bei genauem Betrachten helle Körnchen sichtbar sind. Das Reaktionsprodukt wurde mit reichlich verdünnter Salzsäure behandelt; es resultierte eine rote Lösung, in der sich ein Teil ungelöst absetzte. Nach dem Abfiltrieren wurde der Niederschlag in verdünnter Lauge aufgenommen (dabei schlägt die rote Farbe in gelbbraun um), und mit Aether ausgeschüttelt. Dieser färbt sich gelb und zeigt blaue Fluorescenz. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde auf dem Wasserbade eingedampft. Es hinterblieb ein gelbbrauner Lack.

Das rot gefärbte Filtrat wurde eingeengt, mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und so das überschüssige Anilin als grünlich gefärbtes Oel abgeschieden. Nach dem Trennen im Scheidetrichter wurde die wässerige Lösung einmal mit wenig Aether ausgeschüttelt, um gelöstes Anilin zu entfernen. Die klare, gelb gefärbte Lösung wird vorsichtig so lange mit Salzsäure versetzt, bis sich Lakmuspapier schwach rötet, Kongopapier aber noch unverändert bleibt. Es fällt allmählich ein orangegelb gefärbter Niederschlag aus.

Zur Reinigung wurde das Anilid in Natronlauge gelöst und durch vorsichtiges Ansäuern wieder ausgefällt. Das Anilid kristallisiert in Drusen gelbgefärbter Nädelchen aus. Eine geringfügige Verunreinigung durch

das stark rot gefärbte Nebenprodukt ließ sich nicht völlig entfernen.

Auch der zuerst erhaltene gelbgefärbte Lack erwies sich als Chininsäureanilid.

Die Substanz beginnt bei 235° sich dunkel zu färben und schmilzt bei 243°.

0,1287 g Substanz: 8,50 ccm N, 775 mm, 23°
ber.: 10,07 % N
gef.: 9,78 % N

Versuch der katalytischen Reduktion von Chininsäurechlorid zum Aldehyd.

11 g Chininsäurechlorid ($^1/_{20}$ Mol) wurden mit 50 ccm trockenem Benzol versetzt, dazu 1,5 g 2%iger Bariumsulfat-Palladium-Katalysator gegeben und 3 ccm einer 1%igen Lösung von geschwefeltem Chinolin in Xylol (nach Rosenmund). In einem Kolben mit eingeschliffenem Kühler wurde im Oelbad 2½ Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und währenddessen durch ein dünnes Glasrohr, das durch den Kühler bis in das Reaktionsgemisch reichte, sorgfältig gereinigter Wasserstoff eingeleitet. Die Reaktion mußte mehrfach wegen Verstopfung des Einleitungsrohres unterbrochen werden. Die benzolische Lösung wurde mit konzentrierter Natriumbisulfitlösung geschüttelt, und über Nacht darüber stehen gelassen. Die Bisulfitlösung zeigte am nächsten Tage bläuliche Fluoreszenz. Nach vorsichtigem Zusatz von Salzsäure wurde auf dem Wasserbade er-

wärmt, bis die schweflige Säure vertrieben war. Nach dem Abkühlen fiel eine geringe Menge einer weißgefärbten Substanz aus, die sich nach Abfiltrieren, Auswaschen und Trocknen als Chininsäure identifizieren ließ.

Versuch der Ueberführung von Chininsäurechlorid in das Säurecyanid nach Claisen.

11 g Chininsäurechlorid wurden mit soviel trockenem Pyridin (etwa 200 ccm) versetzt, daß der größte Teil des Säurechlorids gelöst war. Es wurden ca. 15 ccm wasserfreier Blausäure zugesetzt und das Ganze über Nacht stehengelassen. Am nächsten Tage wurde die dunkle Flüssigkeit mit viel Wasser versetzt. Es schieden sich reichlich ölige Schmieren ab. Außerdem war eine sehr geringe Menge heller Blättchen ausgefallen. Diese wurden auf einer Nutsche gesammelt und gewaschen. Nach dem Trocknen erwies sich die zurückbleibende Menge Substanz so geringfügig, daß eine weitere Untersuchung nicht möglich war.

Verzeichnis der benutzten Literatur.

1) C. Costard, Inaug.-Diss. Halle 1924.
2) Giemsa u. Halberkann, Ber. 53. 732 (1920).
3) Kaufmann u. Peyer, Ber. 45. 1805 (1912).
4) Karrer, Ber. 50. 1504 (1917).
5) Nierenstein, Brit. med. Journ. 1920. 120.
6) Zd. H. Skraup, M. 6. 762.
7) Knueppel, Ber. 29. 703 (1896).
8) Decker u. Rumine, Ber. 42. 1739 (1908).
9) Benda, Ber. 47. 995 (1914).
10) Rosenmund, Ber. 51. 585 (1918).
11) Claisen, Ber. 31. 1023 (1898).

Lebenslauf.

Ich, Adolf Keßler, geb. am 12. IV. 1886 zu Emmerich a. Rh., studierte nach Besuch des Gymnasiums meiner Heimatstadt bis einschl. Unterprima und nach erforderlicher Vorbildung als Pharmazeut an der Universität Göttingen Pharmazie vom Wintersemester 12/13 bis Sommersemester 1914. Daran anschließend war ich bis Wintersemester 16/17 Kriegsteilnehmer, Sommersemester 1917 studierte ich weiter Pharmazie an vorher genannter Universität und bestand am 7. Nov. 1917 vor der Prüfungskommission in Göttingen die pharmazeutische Prüfung und erhielt daran anschließend die Approbation als Apotheker für das Gebiet des Deutschen Reiches. Am 12. Oktober 1918 bestand ich die Reifeprüfung am Friedrich-Wilhelm-Gymnasium zu Köln. Nach Beendigung des Krieges aus dem Heeresdienste entlassen, war ich von Dezember 1918 bis Oktober 1919 an der Universität Münster immatrikuliert, wo ich dem Studium der Medizin und Chemie oblag. Am 8. August 1919 bestand ich das Verbandsexamen für anorganische Chemie und am 4. Oktober 1919 für organische Chemie vor der Prüfungskommission in Münster, vorher am 30. Juli 1919 das medizinische Vorexamen ebenfalls in Münster. Wintersemester 1919/20 bis Wintersemester 1920/21 war ich an der Universität

Rostock immatrikuliert, wo ich weiter klinische Medizin und Chemie studierte. Am 16. Juni 1921 bestand ich das medizinische Staatsexamen vor der Prüfungskommission zu Rostock. Anschließend daran absolvierte ich meine erforderliche Zeit als Medizinalpraktikant am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf, wo ich gleichzeitig pharmakologisch-wissenschaftlich arbeitete. Am 1. Februar 1922 erhielt ich die Approbation als Arzt und wurde gleichzeitig Assistent am Forschungsinstitut für klinische Pharmakologie Hamburg-Eppendorf. Bald darauf promovierte ich zum Doktor med. an der Universität Rostock. Am 1. März 1923 siedelte ich vom vorgenannten Institut an das Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten als wissenschaftlicher Assistent in pharmakologischer Eigenschaft über. Am 15. April 1925 übernahm ich dann an der Tungelu Universität zu Shanghai den Lehrstuhl für Pharmakologie, wo ich bis zum heutigen Tage tätig bin.